

천식 증상 환아에서 기관지과민성의 지표로서 혈액 내 호산구와 혈청 호산구 양이온 단백(ECP)

원광대학교 의과대학 소아과학교실, 서울대학교 의과대학 소아과학교실*

박 양 · 강 희* · 강은경* · 고영률*

Blood Eosinophil and Serum Eosinophil Cationic Protein as a Marker of Bronchial Hyperresponsiveness in Children with Suspected Asthma

Yang Park, M.D., Hee Kang, M.D.*, Eun Kyeong Kang, M.D.* and Young Yull Koh, M.D.*

Department of Pediatrics, Wonkwang University College of Medicine, Gunpo,
Department of Pediatrics*, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : Airway inflammation is considered to be a characteristic feature of asthma, and eosinophils are recognized as the most important inflammatory cells. This study aims to assess the importance of blood eosinophil count and serum eosinophil cationic protein(ECP) levels as a non-invasive marker of bronchial hyperresponsiveness(BHR) in children with suspected asthma.

Methods : This study used data from 87 subjects with asthma-like symptoms(6-18 years old). The FEV₁ and provocative concentration producing a 20% fall in FEV₁(PC₂₀) on methacholin inhalation challenge test were measured. Four groups were classified based on PC₂₀[Group I : <2 mg/mL; Group II : 2-8 mg/mL; Group III : 8-18 mg/mL; Group IV : (18 mg/mL], and blood eosinophil count and serum ECP levels were analyzed. In addition, subjects were classified based on the cutoff value of PC₂₀(BHR positive group : <18 mg/mL; BHR negative group : (18 mg/mL). Then blood eosinophil count and serum ECP level were compared between these two groups.

Results : Likelihood ratio test for trends revealed a significant association between the blood eosinophil count or serum ECP level, and the degree of BHR as measured by methacholine PC₂₀. Blood eosinophil count or serum ECP level was significantly higher in the BHR(+) group than in the BHR(-) group. Blood eosinophil count had a positive correlation with serum ECP level.

Conclusion : Blood eosinophil count and serum ECP level may be a useful non-invasive clinical marker of BHR in subjects with suspected asthma. This supports the hypothesis that BHR in asthma is a consequence of airway eosinophilic inflammation. (J Korean Pediatr Soc 2002;45: 1577-1584)

Key Words : Children and Adolescent, Airway Inflammation, Bronchial Hyperresponsiveness, Eosinophil, Eosinophil Cationic Protein, PC₂₀

서 론

접수 : 2002년 8월 5일, 승인 : 2002년 9월 25일
책임저자 : 고영률, 서울대학교 어린이병원 소아과
Tel : 02)760-3631 Fax : 02)747-5130
E-mail : kohyy@plaza.snu.ac.kr

기관지 천식은 기관지의 염증성 질환¹⁾으로 기관지 과민성과 기관지의 가역적인 폐쇄를 특징으로 한다²⁾.

기관지 염증에는 다양한 염증세포와 매개물질이 관여하지만 호산구가 가장 중요한 역할³⁾을 하며, 활성화된 호산구는 다양한 세포 독성 단백질을 분비하여⁴⁾, 기관지 상피의 탈락과 손상을 야기하여⁵⁾ 기관지과민성을 유발한다⁶⁾. 호산구가 분비하는 단백질로서 호산구 양이온 단백질(eosinophil cationic protein, ECP), major basic protein(MBP), eosinophil protein X (EPX), eosinophil peroxidase(EPO) 등이 잘 알려져 있다^{7, 8)}.

이러한 호산구성 기관지 염증은 기관지 세포 세척술, 기관지 조직검사 등으로 직접 측정 할 수 있는데 이러한 검사들은 기관지 염증을 잘 반영하지만 매우 침습적이고 기술적 또는 윤리적인 문제로 인해 쉽게 수행하기 어렵다. 따라서 기관지 염증을 잘 반영하면서도 시행하기 수월하고 비침습적인 검사가 필요하며 이러한 관점에서 혈액 내 호산구 수나 혈청 ECP 농도가 기관지의 호산구성 염증을 잘 반영하는 것으로 알려져 있다.

기관지과민성은 메타콜린이나 히스타민 같은 약제 또는 운동, 찬 공기 같은 비특이적 자극에 과민하게 반응하는 성질로서 천식의 특징적 소견이다⁹⁾. 기관지과민성의 병태생리는 명확하지 않으나, 많은 연구들에서 호산구성 기관지 염증과 밀접한 관련이 있음이 보고되고 있다¹⁰⁾. 이에 따라 측정의 용이성 때문에 혈액 내 호산구 수 또는 혈청 ECP 농도와 기관지과민성의 상관성에 대한 연구가 주목 받아왔다. Niimi 등¹¹⁾은 성인 천식환자에서 혈액 내 호산구 수와 혈청 ECP 농도가 메타콜린 PC₂₀ 등 천식 활동도를 나타내는 각종 폐기능 검사치와 의미 있는 상관관계가 있음을 보고하였고, Rao 등¹²⁾은 소아 천식 환아에서 혈청 ECP 농도와 히스타민에 대한 기관지과민성이 의미 있는 상관관계가 있음을 보고 하였다. Hedman 등¹³⁾도 혈청 ECP 농도가 메타콜린에 대한 기관지과민성을 예측하는 지표가 될 수 있다고 보고하였다. 그러나 Ferguson 등¹⁴⁾은 현증 천식환자군에서 혈청 ECP 농도와 메타콜린에 대한 기관지과민성 사이에 상관관계를 발견하지 못하여 혈청 ECP 농도가 기관지과민성의 임상지표로 적당하지 못하다고 보고하였다. 또한 Gruber 등¹⁵⁾도 천식환아에서 혈청 ECP 농도와 기관지과민성 사이의 유의한 상관관계를 발견하지 못한 결과로서, Ferguson의 연구를 지지하고 있다.

이와 같이 선행 연구들은 혈액 내 호산구 수, 혈청

ECP 농도와 기관지과민성 사이의 상관관계에 대해서 서로 상반된 연구 결과들을 보이고 있으며 주로 성인 연령을 대상으로 하였다.

이에 본 연구는 수월한 기관지과민성 평가의 필요성이 많은 소아를 대상으로 혈액 내 호산구 수와 혈청 ECP 농도가 기관지과민성과 어떤 연관성을 가지는지를 알아보고자 천식이 의심되는 소아 환자들에서 메타콜린 흡입 유발시험으로 기관지과민성을 측정하고, 혈액 내 호산구 수와 혈청 ECP 농도를 측정하여 각 지표의 상관관계를 비교 분석하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2000년 2월부터 2002년 1월까지 2년 동안 서울대학교 어린이병원의 소아과 외래를 방문한 만 6세에서 18세 사이의 천식이 의심되는 환아 87명을 대상으로 하였다. 대상 환아는 기침, 천명, 호흡곤란 등의 반복적인 증상으로서 천식이 의심되어 폐기능 검사, 피부단자 검사(skin prick test), 기관지 유발시험을 시행한 환아들이었다. 이중 남아는 59명, 여아는 28명 이었으며 평균 연령은 10년 4개월이었다. 아토피는 피부단자 검사에서 12개의 혼한 흡입 항원 중에 1개 이상 양성일 때로 규정하였으며 양성 및 음성 대조 검사를 시행하였다. 연구 시행 전 6주 내에 상기도나 하기도 바이러스 감염이 있는 경우는 제외하였다.

2. 방법

대상 환아들에서 폐기능 검사를 시행하여 FEV₁이 정상 예측치¹⁶⁾의 70% 이상인 것을 확인하였고, 메타콜린 흡입 유발시험을 시행하였다. 메타콜린 흡입 유발시험 10분 전에 혈액 내 호산구 수와 혈청 ECP 농도 측정을 위해 팔꿈치 정맥에서 정맥혈을 채취하였다.

1) 폐기능 검사 및 메타콜린 흡입 유발시험

폐기능 검사는 microspirometer(Microspiro HI-298, Chest, Japan)로 측정하였고, 각 시점에서 3회 시행한 FEV₁의 최대치를 사용하였다. 고농도의 메타콜린 흡입 유발시험을 Chai 등¹⁷⁾에 의해 기술된 방법을 수정하여 시행하였다. 메타콜린을 완충 생리 식염수에 녹여 각 농도(0.075, 0.15, 0.3, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 25, 50, 100 mg/mL)로 희석하였고 Rosenthal-French dosimeter를 사용하여 0.6초 동안 De-

Vilbiss 646 nebulizer로부터 aerosol을 발생시켰고 압력은 20psi 이었다. 각 환아는 완충 생리식염수를 5번 흡입하였고 5분 간격으로 농도를 증가시켰다. 1회 흡입 당 0.008 ± 0.0014 (mean \pm SD)의 출력을 보였으며, FEV₁은 각 농도 흡입 후 60-90초 후에 측정되었다. FEV₁이 완충 생리식염수 흡입 후 수치보다 20% 이상 감소할 때까지 농도를 증가시켜 흡입하여 용량 반응 곡선에서, 2개 전후 시점을 연결하여(interpolation) PC₂₀을 구하였다. PC₂₀가 18 mg/mL 미만인 경우를 기관지과민성이 있다고 정의하였다^{18, 19}. 메타콜린 흡입 유발 시험으로 측정된 PC₂₀에 따라 4개의 군(I군: 2 mg/mL 미만; II군: 2-8 mg/mL; III군: 8-18 mg/mL; IV군: 18 mg/mL 이상)으로 분류하여 이들 군 간의 임상적 특성과 PC₂₀에 따른 혈액 내 호산구 수와 혈청 ECP 농도의 경향성을 분석하였다. PC₂₀ 18 mg/mL을 기준으로 기관지과민성 양성군(18 mg/mL 미만)과 기관지과민성 음성군(18 mg/mL 이상)으로 재분류하여 혈액 내 호산구 수와 혈청 ECP 농도가 두 군 사이에 유의한 차이가 있는지 분석하였다.

2) 혈액 내 호산구 수 및 혈청 ECP 농도

혈액은 폐기능 검사 시행 10분 전에 채취 하였다. 용혈을 방지하기 위하여 21-gauge 나비 바늘을 주사기와 연결하여 채취하였다.

(1) 혈액 내 호산구 수

NE-8000 system(Sysmax, Japan)의 eosinophil channel에서 측정되었다. 검체를 항 응고제인 K₂ EDTA가 들어있는 용기에 실온에서 보관하여 검체 채취 4시간 이내에 검사 하였다. Alkali 용혈제(NaOH)로 적혈구는 용해시켰고 호산구의 백혈구는 세포질을 녹여 세포를 수축시켰다. Automatic discriminator에 의해 호산구의 절대치를 계수하였다.

(2) 혈청 ECP 농도 측정

4 mL 혈액을 Becton Dickinson SST 튜브에 채취 후 20-24°C에서 60분간 응고시키고 3,500 rpm에서 10분간 원침 시킨 후 혈청만을 분리수거 하여 새로운 튜브에 옮겼다. 혈청 ECP 농도는 fluorescent enzyme immunoassay(FEIA)(CAP ECP FEIA; Pharmacia Diagnostics AB; Uppsala, Sweden)을 이용하여 측정하였다. 측정 범위는 2-200 μ g/L이었다.

3) 피부 단자 시험

피부 단자 시험은 Allergo Pharma사의 12종 주요 흡입항원을 사용하여 시행하였고 히스타민과 생리 식

염액을 각기 양성과 음성 대조로 사용하였으며 환아의 전박부 내측에 항원 용액을 점적 한 후 26번 주사침을 사용하여 단자를 시행하였다. 단자 시행 15분 후에 판독하였으며 팽진의 장경과 단경을 측정하여 그 합을 2로 나누어 결과로 사용하였고²⁰ 각 항원에 대한 양성 여부는 팽진이 3 mm 이상인 경우를 양성으로 판정하였다²¹.

4) 통계분석

결과는 일반적으로 mean \pm SD으로 제시하였으나 PC₂₀은 geometric mean(range of 1SD)로 나타내었다. PC₂₀는 100 mg/mL 이상이었던 경우 200 mg/mL으로 간주하여 처리 하였고, 분석 시 대수(log)화 하였다. 통계 분석은 SAS system 6.12를 사용하였으며 PC₂₀에 따라 분류된 각 군들간의 비교는 비모수적 방법 Kruskal-Wallis와 Mann-Whitney U test를 시행하였으며, 각 변수간의 상관관계는 Pearson 상관 분석을 사용하였다. PC₂₀에 따른 호산구 수와 ECP 농도의 경향은 likelihood ratio test for trend를 이용하여 분석하였다. PC₂₀ 18 mg/mL을 기준으로 기관지과민성 양성군과 음성군으로 재분류된 두 군간의 비교는 Student t-test를 시행하였다. 각각의 분석에서 통계적 유의성은 P 값이 0.05 미만일 때로 정하였다.

결 과

1. 대상 환아의 임상적 특성(Table 1)

대상 환아는 총 87명으로 남아는 59명 여아는 28명 이었고, 남녀 비는 2:1이었으며, 평균 연령은 10년 4개월이었다. 대상 환아를 메타콜린 흡입 유발 시험으로 측정된 PC₂₀에 따라 4개의 군(I군: 2 mg/mL 미만; II군: 2-8 mg/mL; III군: 8-18 mg/mL; IV군: 18 mg/mL 이상)으로 분류하여 이들 군 간의 임상적 특성을 비교하였다. I군이 22명, II군이 21명, III군이 14명, IV군이 30명이었는데 이들 각 군 간의 평균나이, 남녀 비, 아토피 양성률은 유의한 차이를 보이지 않았으나 기저치 FEV₁(% predicted)은 각 군 사이에 유의한 차이가 있었다(P<0.05).

2. 메타콜린 PC₂₀에 따라 분류된 4군 사이에 혈액 내 호산구 수의 변화(Fig. 1)

메타콜린 PC₂₀에 따라 분류된 각 군 사이에서 혈액 내 호산구 수를 비교한 바, 메타콜린 PC₂₀ 증가에 따라 혈액 내 호산구 수가 통계적으로 유의하게 감소하

Table 1. Clinical Characteristics of Subject Groups classified by PC₂₀

	Group I (< 2 mg/mL)	Group II (2-8 mg/mL)	Group III (8-18 mg/mL)	Group IV (18 mg/mL≤)	P value
n	22	21	14	30	
Age (yr)*	10.0±3.2	9.6±2.1	9.7±1.9	11.4±2.3	NS
Sex, M:F	16:6	16:5	10:4	17:13	NS
Atopy, n(%)	18(81.8%)	16(76.2%)	8(57.1%)	21(70%)	NS
Baseline FEV ₁ (% predicted)	87.5±11.4	87.4±12.8	97.9±9.8	94.3±12.6	0.029

n : number, *mean±SD

는 경향이였다($P<0.05$). PC₂₀ 18 mg/mL을 기준으로 기관지과민성 양성군과 기관지과민성 음성군으로 재분류하여 혈액 내 호산구 수를 비교한 바, 기관지과민성 양성군(n=57)에서의 호산구 수는 $479.1\pm329.7/\mu\text{L}$ 였고, 기관지과민성 음성군(n=30)의 호산구 수는 $271.7\pm213.2/\mu\text{L}$ 로 두 군 사이에 유의한 차이가 있었다($P=0.001$).

3. 메타콜린 PC₂₀에 따라 분류된 4군 사이에 혈청 ECP 농도의 변화(Fig. 2)

메타콜린 PC₂₀에 따라 분류된 각 군 사이에서 혈청 ECP 농도를 비교하여 보았다. 메타콜린 PC₂₀ 증가에 따라 혈청 ECP 농도가 통계적으로 유의하게 감소하는 경향이였다($P<0.05$). PC₂₀ 18 mg/mL을 기준으로 기관지과민성 양성군과 기관지과민성 음성군으로 재분류하여 혈청 ECP 농도를 비교한 바, 기관지과민성 양성군(n=57)에서의 혈청 ECP 농도는 $37.9\pm29.4 \mu\text{g/L}$ 였고 기관지과민성 음성군(n=30)은 $17.2\pm12.5 \mu\text{g/L}$ 로 두 군 사이에 유의한 차이가 있었다($P=0.000$).

4. 메타콜린 PC₂₀에 따른 혈액 내 호산구 수의 변화

대상 환자에서 메타콜린 PC₂₀에 따른 혈액 내 호산구 수의 변화는 변수 사이에 $r=-0.455(P=0.000)$ 으로, 통계적으로 의미 있는 역(逆)상관관계를 나타내었다.

5. 메타콜린 PC₂₀에 따른 혈청 ECP 농도의 변화

대상 환자에서 메타콜린 PC₂₀에 따른 혈청 ECP 농도의 변화는 변수 사이에 $r=-0.568(P=0.000)$ 으로, 통계적으로 의미 있는 역(逆)상관관계를 나타내었다.

6. 혈액 내 호산구 수에 따른 혈청 ECP 농도의 변화(Fig. 3)

대상 환자에서 혈액 내 호산구 수에 따른 혈청

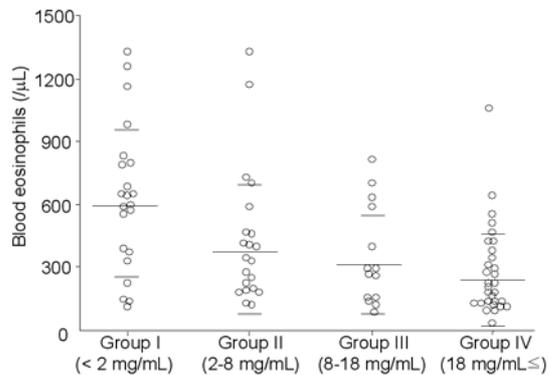


Fig. 1. Mean of blood eosinophil counts in each group decreases significantly with methacholine PC₂₀ (Likelihood ratio test for trend, $P<0.05$).

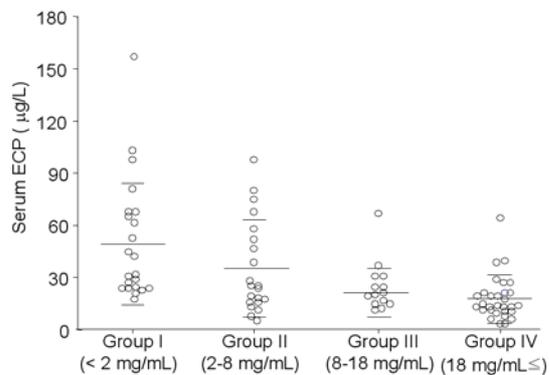


Fig. 2. Mean of serum ECP concentration in each group decreases significantly with methacholine PC₂₀ (Likelihood ratio test for trend, $P<0.05$).

ECP 농도의 변화는 변수 사이에 $r=0.553(P=0.000)$ 으로, 통계적으로 의미 있는 정(正)의 상관관계를 나타내었다.

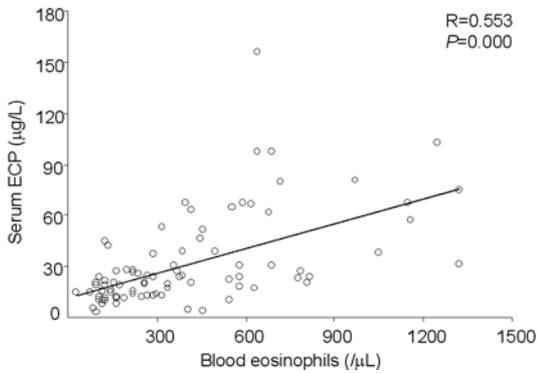


Fig. 3. Correlation between the blood eosinophil count and the serum concentration of ECP in patients. The serum ECP concentration increases as blood eosinophil count increases.

고 찰

천식의 진단과 치료를 위해 증상을 기록하고 다양한 폐기능 검사를 시행하나, 이러한 측정치들은 종종 기관지 염증을 정확히 반영하지 못한다. 반면 기관지 세포 세척술, 기관지 조직검사 등의 직접적인 기관지 내 검사들은 기관지 염증을 잘 반영하지만 매우 침습적이고 윤리적인 문제를 유발할 수 있으며, 소아에서 수행하기는 매우 어렵다. 일부에서는 타액 유도 검사가 성인 천식환자에서 기관지 세포 세척술을 대신할 수 있는 비침습적인 검사방법이라고 주장하였지만^{22, 23)}, 이 검사 방법도 소아의 경우 검사자의 지시대로 검사가 시행되기 어려운 한계점을 가지고 있다. 따라서 기관지 염증을 잘 반영하면서도 간편하고 쉽게 측정될 수 있는 검사 방법의 필요성이 최근 절실히 요구 되어 왔다.

호산구성 기관지 염증과 밀접한 관련이 있는 기관지과민성은 천식의 중증도를 잘 반영하는 대표적인 지표^{24, 25)}로 널리 쓰이고 있다. 기관지과민성은 보통 히스타민이나 메타콜린을 이용한 흡입 유발 시험으로 측정된다²⁶⁾. 기관지과민성의 기준은 연구자에 따라 각기 다른 기준을 사용하고 있는데 Cockcroft 등²⁷⁾은 현증 천식환자의 100%에서 PC₂₀가 8 mg/mL 미만임을 발견하여 PC₂₀ 8 mg/mL을 천식 범위의 기관지과민성 기준으로 제시하였고 Koh 등¹⁹⁾은 PC₂₀ 18 mg/mL 이상에서는 현증 또는 과거력상 천식환자를 거의 배제할 수 있음을 발견하여 PC₂₀ 18 mg/mL을 기관

지과민성의 기준으로 제시하였다. 본 연구에서도 메타콜린 PC₂₀ 8 mg/mL과 PC₂₀ 18 mg/mL을 각각 천식 범위의 기관지과민성과 기관지과민성의 양성의 기준으로 삼았다^{18, 19, 25, 27)}.

히스타민이나 메타콜린을 이용한 흡입 유발 시험은 직접적인 기관지 내 검사들에 비해 수월하게 시행될 수는 있으나 6세 이하의 소아에서는 여전히 시행되기 어려운 제한점을 가지고 있다. 최근에 들어 혈액 내 호산구 수를 이용한 기관지과민성 측정방법이 흡입 유발 시험에 대한 보조적 또는 대체적 측정 방법으로 부각되었는데 이는 천식의 기관지 염증이 주로 호산구성이고 혈액 내 호산구 수의 측정이 흡입 유발 시험에 비해 시행되기 수월하다는 장점 때문이다. 또한 호산구의 분비물인 혈청 ECP 농도와 기관지 과민성과의 관련성 여부를 규명하고자 하는 노력도 다수 이루어 졌다^{11, 12, 14)}. 그러나 혈액 내 호산구 수 및 혈청 ECP 농도와 기관지과민성과의 관련성에 대해서는 선행 연구 간에도 서로 상반된 연구 결과들을 보이고 있으며 주로 성인만을 대상으로 하였다.

이에 본 연구는 천식이 의심되는 소아환자에서 혈액 내 호산구 수와 혈청 ECP 농도가 기관지 염증과 기관지과민성을 반영하는 지표가 될 수 있는지를 알아보고자 하였다. 또한 기관지과민성에 따른 경향성을 분석하여 혈액 내 호산구 수와 혈청 ECP 농도를 통한 천식의 예후와 치료의 효과 판정 지표로서의 활용 가능성을 알아보하고자 하였다.

본 연구에서 메타콜린 흡입 유발 시험으로 측정된 PC₂₀에 따라 분류한 4개의 군 간의 비교에 있어서 I 군에서 IV군으로 PC₂₀이 증가함에 따라 혈액 내 호산구 수가 통계적으로 유의하게 감소하는 경향을 보였다($P < 0.05$). 또한 메타콜린 PC₂₀과 혈액 내 호산구 수의 상관 분석에 있어서도 통계적으로 유의하게 역상관관계를 나타내었다($r = -0.455$ $P = 0.000$). Niimi 등¹¹⁾도 혈액 내 호산구 수와 기관지과민성 간에 의미 있는 상관관계가 있음을 보고하였다.

메타콜린 PC₂₀에 따라 분류한 4개의 군간에 비교에 있어서 I군에서 IV군으로 증가함에 따라 혈청 ECP 농도가 유의하게 감소하는 경향을 보였다($P < 0.05$). 또한 메타콜린 PC₂₀과 혈청 ECP 농도의 상관분석에 있어서도 역 상관관계를 나타내었다($r = -0.568$ $P = 0.000$). Nishikawa 등²⁸⁾도 3주 이상의 만성 기침을 주 증상으로 하는 성인 환자를 대상으로 한 연구에서

혈청 ECP 농도가 증가함에 따라 메타콜린 PC₂₀는 감소함을 보고하였다. Rao 등¹²⁾도 중등도 이상의 소아 천식 환아에서 호산구 지표인 혈청 ECP와 EPX를 측정, 히스타민 PC₂₀와의 상관관계를 분석하여 ECP와 EPX가 히스타민에 대한 기관지과민성과 의미 있는 상관관계가 있음을 보고 하였다.

Ferguson 등¹⁴⁾은 50명의 대상 환아를 증상이 있는 천식환아군, 무증상 천식환아군, 알레르기성 비염환아군으로 구분하여 혈청 ECP 농도와 기관지과민성의 상관관계를 분석하였다. 이들은 과거 천식 병력이 있는 환아 중 최근 4주 내 증상이 있었던 환아를 증상환아군 4주 간 증상이 없었던 환아를 무증상 환아군으로 구분하였는데 이 연구에서는 증상이 있는 천식환아군에서 혈청 ECP 농도와 기관지과민성 사이에 연관성을 발견하지 못하였다. 본 연구에서는 천식이 의심되는 환아를 대상으로 하였고 이는 증상이 있는 천식환아와 증상은 있으나 메타콜린 PC₂₀ 결과에 의하면 정상으로 진단할 수 있는 환아를 포함하였다 하겠다. Ferguson 등은 증상은 있으나 천식이 아닌 환자들에 대해서는 고려하지 않았으므로 본 연구와 같은 결과에는 이르지 못한 것으로 보인다. 한편 Gruber 등¹⁵⁾은 과거 천식 진단을 받았으나 최근 1년간 증상이 없고 투약도 하지 않는 소아와 청년기 천식환자에서 혈청 ECP 농도와 기관지과민성에 대한 유의한 상관관계를 발견하지 못하였다.

혈액 내 호산구 수와 혈청 ECP 농도가 기관지과민성 유무를 판별하는 지표로 사용 가능한지 여부를 보기 위해 본 연구에서는 대상집단을 기관지과민성 양성군(메타콜린 PC₂₀ 18 mg/mL 미만군)과 기관지과민성 음성군(메타콜린 PC₂₀ 18 mg/mL 이상군)으로 재분류하고 각각의 군의 혈액 내 호산구 수와 혈청 ECP 농도의 평균과 표준편차를 계산하였다. 기관지과민성 양성군의 호산구 수와 기관지과민성 음성군의 호산구 수에 대한 독립표본 T 검정 결과 두개의 군은 서로간에 다른 군으로 나타났으며($P=0.001$) ECP 농도 간의 비교에서도 역시 다른 군임을 보였다($P=0.000$). 이 분석 결과를 바탕으로 볼 때 혈액 내 호산구 수와 혈청 ECP 농도는 기관지과민성 유무를 판별하는 지표로 사용될 수 있는 가능성을 보였다 하겠다.

본 연구에서 혈액 내 호산구 수와 혈청 ECP 농도 간에 유의한 상관관계가 있었는데($r=0.553$ $P=0.000$) 이는 Niimi 등¹¹⁾과 Nishikawa 등²⁸⁾의 보고와도 일치

한다. Venge 등²⁴⁾은 혈액 내 호산구 수가 기관지 내의 호산구성 염증을 반영한다고 주장하였는데, 이들에 의하면 기관지가 알레르기 원인물질에 노출 되었을 시 기관지 내 호산구의 축적과 활성화가 유발되고, 순차적으로 cytokine의 매개에 의하여 골수와 말초혈액 내의 호산구의 수적 증가와 활성화가 유도된다고 주장하였다.

결론적으로 본 연구에서 혈액 내 호산구 수와 혈청 ECP 농도는 기관지과민성을 잘 반영하였고 서로 유의한 상관관계가 있었다. 또한 메타콜린 PC₂₀에 따라 기관지과민성 양성군과 음성군으로 분류하여 군 간의 혈액 내 호산구 수와 혈청 ECP 농도가 서로 차이를 보였다. 이는 혈액 내 호산구 수와 혈청 ECP 농도가 기관지 내 호산구성 염증과 기관지과민성을 잘 반영하는 간편하고 수월하게 측정될 수 있는 지표가 될 수 있음을 보인 것이고, 더 나아가 기관지과민성의 조기 발견과 감별진단, 천식 예후와 치료의 효과 판정 지표, 객관적인 지표를 근거로 한 추적 관찰에 도움이 될 가능성을 제시하였다. 그러나 본 연구는 단면적 양상의 연구였고, 대상집단에 대한 연속적인 추적 관찰과 검사가 시행되지 않았다. 향후 이 부분에 대한 연구는 물론 각종 교란 요소들에 대한 검증 연구 또한 진행되어야 할 것이다.

요 약

목적 : 소아기와 청소년기의 기관지 염증과 기관지과민성의 비침습적인 지표로서 혈액 내 호산구 수와 ECP 농도의 측정의 의미를 판정하고자 본 연구를 시행하였다.

방법 : 2000년 2월부터 2002년 1월까지 서울대학교 어린이병원 소아과 외래를 방문한 만 6세에서 18세 사이의 천식이 의심되는 환아 87명을 대상으로 메타콜린 흡입 유발 시험을 시행하여 FEV₁과 PC₂₀를 측정하고 메타콜린 흡입 유발 시험으로 측정된 PC₂₀에 따라 4개의 군(I군: 2 mg/mL 미만, II군: 2-8 mg/mL, III군: 8-18 mg/mL, IV군: 18 mg/mL 이상)으로 분류하여 이들 각 군 간의 임상적 특성과 PC₂₀에 따른 혈액 내 호산구 수와 혈청 ECP 농도의 경향성을 분석하였다. 또한, PC₂₀ 18 mg/mL을 기준으로 기관지과민성 양성군과 기관지과민성 음성군으로 재분류 하여 혈액 내 호산구 수와 혈청 ECP 농도

가 두 군 사이에 유의한 차이가 있는지 분석하였다.

결 과 : 대상 환아에서 분류된 네 군에서 혈액 내 호산구 수는 각 군 사이에서 차이가 있었고 메타콜린 PC₂₀가 증가함에 따라 혈액 내 호산구 수가 통계적으로 유의하게 감소하는 경향을 보였다. 혈청 ECP 농도도 각 군 사이에서 차이가 있었고 메타콜린 PC₂₀가 증가함에 따라 통계적으로 유의하게 감소하는 경향을 보였다. 메타콜린 PC₂₀가 증가 함에 따라 혈액 내 호산구 수와 혈청 ECP 농도는 유의하게 감소하는 역(逆)의 상관관계를 보였다. 기관지과민성 양성군(PC₂₀ 18 mg/mL 미만)과 음성군(PC₂₀ 18 mg/mL 이상)으로 재분류 한 두 군 사이에 혈액 내 호산구 수와 혈청 ECP 농도의 평균과 표준편차가 유의한 차이를 보였다. 혈액 내 호산구 수와 혈청 ECP 농도는 유의한 정(正)의 상관관계를 보였다.

결 론 : 본 결과는 혈액 내 호산구 수와 혈청 ECP 농도가 천식 환아에서 기관지 염증과 기관지과민성을 반영한다는 결과를 보여주며, 기관지과민성 유무를 판별하는 지표로 사용될 수 있는 가능성을 보였다.

참 고 문 헌

- Bousquet J, Chanaz P, Vignola AM. Eosinophil inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(5 Suppl):33S-8S.
- Sheffer AL. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. I. Definition and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:427-38.
- Kay AB. Asthma and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:893-910.
- Bjornsdottir US, Quan SF, Busse WW. Eosinophils and asthma. In: Busse WW, Holgate ST, editors. *Asthma and rhinitis*. Cambridge: Blackwell Scientific Publications, 1995:328-46.
- Gleich GJ, Flavahan NA, Fujisawa T, Vanhoutte PM. The eosinophil as a mediator of damage to respiratory epithelium: a model for bronchial hyperreactivity. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:776-81.
- Ohashi Y, Motojima S, Fukuda T, Makino S. Airway hyperresponsiveness, increased intracellular spaces of bronchial epithelium, and increased infiltration of eosinophils and lymphocytes in bronchial mucosa in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1469-76.
- Grigg J, Venge P. Inflammatory markers of outcome. *Eur Respir J* 1996;9(21 Suppl):16S-21S.
- Piacentini GL, Bodini A, Costella S, Suzuki Y, Zerman L, Peterson CG, et al. Exhaled nitric oxide, serum ECP and airway responsiveness in mild asthmatic children. *Eur Respir J* 2000;15:839-43.
- Cockcroft DW. Airway responsiveness. In: Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR, Woolcock AJ, editors. *Asthma*. Philadelphia: Lipincott-Raven Publishers, 1997:1253-66.
- Smith H. Asthma, inflammation, eosinophils and bronchial hyperresponsiveness. *Clin Exp Allergy* 1992;22:187-97.
- Niimi A, Amitani R, Suzuki K, Tanaka E, Murayama T, Kuze F. Serum eosinophil cationic protein as a marker of eosinophilic inflammation in asthma. *Clin Exp Allergy* 1998;28:233-40.
- Rao R, Frederick JM, Enander I, Gregson RK, Warner JA, Warner JO. Airway function correlates with circulating eosinophil, but not mast cell, markers of inflammation in childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1996;26:789-93.
- Hedman J, Moilanen E, Poussa T, Nieminen MM. Serum ECP and MPO, but not urinary LTE₄, are associated with bronchial hyperresponsiveness. *Respir Med* 1999;93:589-96.
- Ferguson AC, Whitelaw M, Brown H. Correlation of bronchial eosinophil and mast cell activation with bronchial hyperresponsiveness in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:609-13.
- Gruber W, Eber E, Pflieger A, Modl M, Meister I, Weinhandl E, et al. Serum eosinophil cationic protein and bronchial responsiveness in pediatric and adolescent asthma patients. *Chest* 1999;116:301-5.
- 윤경애, 임형석, 김현, 고영률. 우리나라 학동기 아동의 폐기능 검사 추정 정상치. *소아과* 1993;36:25-37.
- Chai H, Farr RS, Froehlich LA, Mathison DA, McLean JA, Rosenthal RR, et al. Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* 1975;56:323-7.
- Prieto L, Berto JM, Gutierrez V. Airway responsiveness to methacholine and risk of asthma in patients with allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1994;72:534-9.
- Koh YY, Choi JW, Lee MH, Sun YH, Lee SI, Lee SY, et al. A preceding airway reaction to one allergen may lead to priming of the airway responses to another allergen. *Allergy* 1997;52:284-92.
- Backman A. Skin tests for epidemiologic studies. *Allergy* 1994;49:493-4.
- Brown WG, Halonen MJ, Kaltenborn WT, Bar-

- bee RA. The relationship of respiratory allergy, skin test reactivity, and serum IgE in a community population sample. *J Allergy Clin Immunol* 1979;63:328-35.
- 22) Pin I, Gibson PG, Kolendowicz R, Girgis-Gabardo A, Denburg JA, Hargreave FE, et al. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax* 1992;47:25-9.
- 23) Iredale MJ, Wanklyn SA, Phillips IP, Krausz T, Ind PW. Non-invasive assessment of bronchial inflammation in asthma: no correlation between eosinophilia of induced sputum and bronchial responsiveness to inhaled hypertonic saline. *Clin Exp Allergy* 1994;24:940-5.
- 24) Venge P. Serum measurements of eosinophil cationic protein(ECP) in bronchial asthma. *Clin Exp Allergy* 1993;23(2 Suppl):3S-7S.
- 25) Hargreave FE, Ryan G, Thomson NC, O'Byrne PM, Latimer K, Juniper EF, et al. Bronchial responsiveness to histamine or methacholine in asthma: measurement and clinical significance. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:347-55.
- 26) Smith L, McFadden ER Jr. Bronchial hyper-reactivity revisited. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;74:454-70.
- 27) Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJ, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy* 1977;7:235-43.
- 28) Nishikawa M, Suzuki S, Miyazawa N, Suzuki Y, Numata M, Komatsu S, et al. Serum level of eosinophil cationic protein in patients with chronic cough: relationship to blood eosinophils and airway hyperresponsiveness. *J Asthma* 1998;35:219-24.
-